

(様式4)

学 位 論 文 の 内 容 の 要 旨

佐藤 泰輔 印

(学位論文のタイトル)

Prognostic Significance of the Expression of CD98 (4F2hc) in Gastric Cancer
(胃癌におけるCD98発現の臨床的意義についての検討)

(学位論文の要旨) 2,000字程度、A4判

胃癌は我が国で多く見られる悪性新生物の一つである。手術や化学療法により予後は以前より改善されている。しかし、進行胃癌においては今だ予後不良の転機をたどるケースも多い。さらに、手術や化学療法後の予後を予測する確立された因子が存在しないのが現状である。4F 2heavy chain(以下CD98)は一回膜貫通型の糖タンパク質で、LAT1などのアミノ酸トランスポーターとジスルフィド結合により連結してヘテロ二量体を形成し、トランスポーターの細胞膜移行を補助する働きをする。CD98は様々な癌種において過剰発現の報告がある。しかし、臨床病理学的な予後因子としてのCD98発現の意義は不明確である。そこで、胃癌についてCD98発現の臨床的意義を検証することは重要と考え、本研究で検証した。2000年から2009年に手術を施行された術前未治療の胃癌患者331人の切除標本に対し、免疫組織染色を行い臨床病理学的に検討した。免疫組織染色は抗CD98抗体としてウサギより精製されたポリクローナル抗体を使用し、ポリマー法にて施行した。脱パラフィン化された組織片は0.3%過酸化水素化メタノールにて30分間処理し、内因性ペルオキシダーゼ活性を阻害した。緩衝液で洗浄後、抗CD98抗体と終夜反応させた。その後、シンプルステインMAX-PO(Nichirei Corporation)と反応させ、3,3'-diaminobenzidine・0.01%過酸化水素・0.05Mトリス塩酸緩衝液(pH7.6)にて発色させた。染色の程度に応じてスコア1($\leq 10\%$)、スコア2(11-25%)、スコア3(26-50%)、スコア4($\geq 51\%$)の4段階に分類され、スコア2以上をCD98発現が陽性と判定した。判定は、診療情報を伏せた状況下で、少なくとも2人の著者により行われた。統計についてはFisher's exact testによりP値0.05未満を有意差ありとした。OSやPFSについての有意差の評価はKaplan-Meier method・log-rank testで行った。多変量解析はstepwise Cox proportional hazards modelを使用して、独立した予後因子を特定した。平均年齢は69歳(28-90歳)、TNM-StageはそれぞれⅠ:184人・Ⅱ:66人・Ⅲ:64人・Ⅳ:20人、平均観察期間は2027日(72-5430日)であった。331人中66人(19%)でCD98発現が陽性と認められた。CD98発現は病期ステージ、T因子、N因子、リンパ管侵襲、静脈侵襲と著明な関連性を認めた。また、印環細胞癌では全く発現を認めなかった。単変量解析においてCD98発現はOS、PFS共に増悪因子として関連性を認めた。その他の因子として、OSでは年齢、病期ステージ、T因子、N因子、リンパ管侵襲、静脈侵襲、PFSでは病期ステージ、T因子、N因子、リンパ管侵襲、静脈侵襲が増悪因子として関連性を認めた。多変量解析においては、OSでは年齢、病期ステージ、T因子、PFSでは病期ステージ、T因子、静脈侵襲が独立した予後不良因子である事が確認された。Kaplan-Meier曲線において、CD98発現群はOS・PFSともに予後不良因子と認められた(OS:p=0.016, PFS:p=0.019)。組織別で比較するとCD98発現の有無は高分化型腺癌もしくは中分化型腺癌でOSに有意差を認め(p=0.029)、低分化型腺癌では有意差を認めなかった(p=0.127)。多変量解析において、CD98発現が独立した予後不良因子である事は確認できず、さらなる検討が必要であるが、CD98発現は腫瘍の増殖や転移に重要な役割を果たしており、新たな治療標的分子となる可能性が示唆された。